

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-526570  
(P2001-526570A)

(43) 公表日 平成13年12月18日 (2001. 12. 18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マークシート* (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	V
A 6 1 F 2/02		A 6 1 F 2/02	
C 0 7 K 5/08		C 0 7 K 5/08	
	5/10	5/10	
	5/12	5/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-549890	(71) 出願人	メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング ドイツ連邦共和国 64293 ダルムシュタ ット フランクフルター シュトラッセ 250
(86) (22) 出願日	平成10年5月9日 (1998. 5. 9)	(72) 発明者	ケッサレル, ホルスト ドイツ連邦共和国 85748 ガールヒンク リヒテンベルグシュトラッセ 4
(85) 翻訳文提出日	平成11年11月22日 (1999. 11. 22)	(72) 発明者	フィンジンゲル, ディールク ドイツ連邦共和国 85748 ガールヒンク リヒテンベルグシュトラッセ 4
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 8 / 0 2 7 5 3	(74) 代理人	弁理士 金田 暢之 (外2名)
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 5 2 6 1 9		
(87) 国際公開日	平成10年11月26日 (1998. 11. 26)		
(31) 優先権主張番号	1 9 7 2 1 3 5 2 . 9		
(32) 優先日	平成9年5月22日 (1997. 5. 22)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
(31) 優先権主張番号	1 9 7 5 5 8 0 1 . 1		
(32) 優先日	平成9年12月16日 (1997. 12. 16)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペプチド被覆インプラントおよびその調製方法

(57) 【要約】

本発明は、試験管内では、個々の場合において、適当な生体材料の組織一体化を完成すると考える細胞種の付着を主に刺激し、同時に、試験管内において、そのプロセスに反する細胞種の付着をよくは刺激することのない、合成された、細胞または組織選択的なRGDペプチドによる被覆により、生体材料、特にインプラントの生体機能付加の可能性を記載する。

y ` ž ž

P D { ž I A L A

I g % " fi x E a A t x z

fl • Ø z æ L • Ø A y v ` h ç ' 1

I » t h • Ø % A fl E % 2

L " y v ` h 3

) L L A } g N X " A O L y v 4

/ L ` &lt; • Ø - ~ " - « Ø A 5

Ø A " Ø q g x fi x 6

&gt; , % " Ø ¥ ç W % A 7

v g " } ‡ E Ø « A ` L 8

V R " Ø I " C e O 9

C v g ¥ ° A ' I " » 10

" ¶ • Ø / A O L y v ` h " 11

、 ¥ ~

) D O L y v ` h " A A J [ " q 12

- ~ ` ¥ ~ • Ø ž 13

) D A J [ " q " " " ¥ ç P ' 14

C 15

)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-X-SH A (i)- - - A w " CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>- A

2 12 x 2 4 G

)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-[NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>]<sub>p</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub> A (ii)

- - - A 8 G

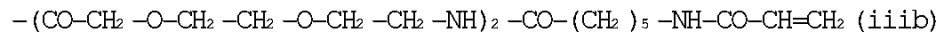
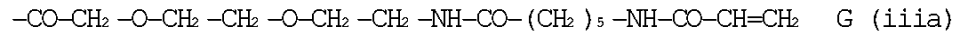
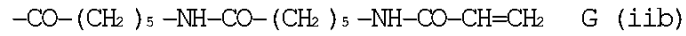
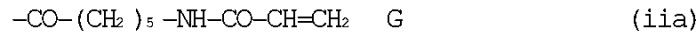
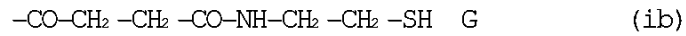
XO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH)<sub>q</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub> (iii) A

- - - A 1 3 x 2 8 B

) D A J [ " q " " " ¥ ç P ' 16

L C 17

)-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SH G (ia)



T D y v ` h " A A ~ h L A 電

v g ¥ ° A ' ' A J [ 藍

~ C v g ¥ ° • Ø - ~ 藍

L C 藍

U D y v ` h E F fl ~ æ ϕ 藍

> 2.0 3.5nm " Ø / y v ` h A 電

t • Ø - ~ ` ¥ ~ • Ø 藍

V D y v 藍 3 ^ 藍 5 > » E ~ • Ø - 藍

¥ ~ • Ø 藍 P ` U ϕ , 藍

W D A ~ 藍RGD L • Ø y v ` h - 藍

ϕ , 藍 ' 藍 L 藍

X D RGD f K z æ y v ` h - ~ 藍

C v

10 D O L y v ` h % " y v ` h A J 藍

¥ ° ~ g 藍 ° % • t 藍

- ~ ` ¥ ~ • Ø 藍 P ` X ϕ 藍

11 D L A } g N X " A E p ϕ 藍

L o C I n C u b h fl ~ ~ ` < 藍

[ 藍 A fi K " ϕ ` i A % " - 藍

` ¥ ~ • Ø 藍0 ϕ , 藍 ' 藍 L 藍

12 D 藍 1 11 L C v g 藍

i j 藍 - C v g " } 藍 藍

¥ ϕ - . - 藍

(4)

` ¥ Q O O P W

ii j K " I ¥ ¢ L • Ø O 本

iii j O L y v ` h " C v g » 本

% " O L A J [ " q ~ / L 本

" Ø y v ` h ' I z æ " A » C 本

O p ^ [ L • Ø W I E ` L 本

¢ Ø - ~ ` 本

13 D W I g D C e O e ¥ ¢ 本

« " R L s / 本2 L

14 D C v g ¥ ° O L y v ` h 本

A ... ^ C v ¢ % Ø m B 本2

% I3 L

y > ž  
 y v ` h ϕ C v  
 { > " A C v g ` Ł ' «  
 • Ø - ~ - « Ø y v ` h - ϕ †  
 I « ħ C v g GD y v ` h -  
 v g « »  
 { > " A ` K " g D O "   
 E % E » } Ø I - A E ° I  
 ϕ W I ~ • Ø A I E  
 - β @ - " A C v g " } †  
 v g X ¥ ° " A E GD  
 y v ` h - A ϕ - « A p † E  
 - β @ - " A † A g D ` H A

L • Ø u æ » v o C I n C u b h  
 Ł Ø X y v ` h Ł A  
 ' " ` < Ø -  
 " a A u { > y v ` h v ~ ϕ / p  
 Ł A E t • Ø - ~ - « Ø S  
 A ` " A (R) A O (G) « A X (D) A ~ m  
 RGDA y- vI ` hRGDA y v ` h j l f  
 ϕ " D K " y v ` h E GD z æ  
 A S , E t  
 - L ϕ T O - " A Ł « I  
 ϕ Ø æ y v ` h  
 fl Ø T O - " A fl ħ "   
 Ø V R g D @ ¥ C • Ø  
 Ø - ~ - « Ø ħ ~ Ł ` † E Ø  
 l β fl A l β G A { C v g y

[ X [ J [ A l H S A " C v  
 g  
 fl Ø C v g E » «  
 B ¿ g D E » " A @ ¥ > ¥ "   
 Ø % " A , , A L ` >   
 " ¢ B » s ¥ " " E ° K « " ¶ K   
 % " E « z ß W ~ ¢ Ø C   
 ~ " Ø - ~ " % ¢ B - E " A L " g   
 A » ~ A s fl S " g D E » ±   
 g D ~ z ß A • 1 A ' A A M [ A   
 ~ ~ A C v g i æ f , A   
 e « O - L j u « • f %   
 " K v

rthoplasty, 63 " Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic  
 Surgeons,Atlanta;Haddad 1996 The Journal of Bone and Joint Surgery  
 C 78-B 4546 549 ;Collinge ,1996 (in Tract Infections) B

‡ A ` l H fl E   
 ¿ ... ` < " , A ' L   
 ~ ~ > ¶ • Ø A ¢ Ø ‡ C v g   
 Ø B ° ~ ~ A - l H fl " A g   
 ° A l H fl | g D g D   
 @ B I v % • " ¥ " - " " ¢   
 i Pilliar 1986 Clin.Orthop. C 208 " 108 ` 113 - j ' "   
 > C ‡ L p " K v ~ " Ø B C v g   
 Ø æ " A < ' - L A - E " A <   
 » j Q Phillips ,1991 Cell C 65 " 359 } B   
 ¶ ¿ % " C v   
 fl E A " Ø E ^ " C v g







] 、 ~ A C v g }

fl Ø E % ~ A fl % ~  
 ~ > @ ¥ • Ø K v Ø A - E  
 g D E » % r ... I % ~ I  
 ~ g D J v Z ` < £ i • Ø  
 Z X W Q • Ø E " A C v  
 } f E Ø / I ¿  
 ‡ A , • Ø I ‡ E % g D I  
 , • Ø I C e O • Ø  
 ... I % ~ > " > ~ D I h • Ø  
 ~ » æ y v ` h j - C v  
 " ß @ -

fi S " o C I n C u b h fl i  
 A B A t j J > ~ " A "  
 A W I » ‡ E A I £ ‡ E ' ' ‡  
 % X E I « y v ` h - A C v  
 ` ~ A ` £ fl e E ¥ % A  
 " A £ I "

{ > " A - - - A - ' α ϕ ~  
 » fi < • Ø - ° / E t  
 » v Z X % • Ø E t  
 £ K £ ‡ E Ø A < ‡ E % GD y v ` h -  
 ~ £ A S ~ l f E Ø fl p  
 ` ' ¥ « L • Ø B » / "  
 a • œ £ « " / A X  
 % E » " A

‡ A { > £ £ E Ø "  
 ¥ ° " ϕ • Ø ~ ϕ / - z p

fl ū g D H j A S ~ ' ¥ « “ » 尊  
 % “ W I E I I “ « » % 尊  
 ~ ' “ g D » Ł Ē 尊

- “ A g D Ē » “ † “ Ø A % 尊  
 Ø B

• “ ĩ A { > “ A { ĩ I A L 尊  
 “ t x z • Ø C e O e 尊  
 Ł A W ~ • Ø q g % “ fi α E 尊  
 ` h A - } g N X Ł “ æ 尊  
 g α fi α fl K % C v g 尊  
 O L y v ` h w K “ fl ¥ « % « 尊  
 Ø A ¥ ° a Ø % « L 尊  
 % A E t h « R ~ A 尊  
 Ł α ϕ ~ A » Ē ~ • Ø g 尊  
 p ^ [ ~ ` I „ A - Ē 尊  
 “ » A I I “ A ¶ α w I « “ 尊  
 ` h “ C v g ¥ ° . I 尊  
 C v 尊

{ > “ A † A C v g ~ ... 尊

p ^ [ „ ~ I I - Ø A E 尊

• Ø † @ L A } g N X ~ % 尊

» • Ø β @ - ` ~ A » Ē ' 尊 j ¶

v g “ - † Ē Ø W I E % “ W 尊

' - Ai j K “ I ¥ ϕ L • Ø 尊

' ' iiii j O L y v ` h C v g 尊

• Ø β @ 尊

` “ A { > “ A “ “ ` ¥ L • 尊

• Ø F O L y 尊 y v ` h “ A K v 尊

~ g " q x ^ % " " q A J [ 專  
 ¥ ° t † E 3 ^ 5 S E h 專  
 A • " 2 A ` " A E f 2 E A 專  
 ~ " - « Ø " A fl < ' % " 專  
 RGD y v ` h " p φ E G 專

g N X " A Z ~ b N A | } [ 2 專  
 A % " o C I n C u b h 專

" q x x φ ~ A { > 2 2 專  
 f ' v E Ø

E I † E % E I I F fl x 專  
 i E f 2 RGD z æ j S 專

E E " S I ~ \_ ' ' ¥ ~ 專  
 h C E 2 æ 專

E 9 2 % " C v g ¥ ° 專  
 " q A 9 A

E 9 2 ¥ ° † " Ø S 2 A 專  
 A ¥ ° ~ g 2 ° > • Ø " " q 專

^ N (Tentakel) j † " ~ x > - ~ 2 專  
 ~ " - Ø B

9 2 % " C v g ¥ ° " 專  
 X ... ¥ ° " , A E f 2 A | 專

% " ` U - - ` ~ φ † 專

K " L A } g N X " A ` A 專  
 2 Emma j % " D > " ~ z β « u • 專

D æ < Ø - ~ " - « 專,

L | N ` h » x % " ~ z β « 專

C g < x ' " Ø ~ z β « % 96/3656

2 EP 0 543 765 J f † E ~ φ Ø / " 2 專

Ł A R [ Q % " f V L 專  
 u o C I n C u b h fl v ~ ¢ / p 專  
 E t ` % % " ¶ E ‡ Ǝ 專  
 ‡ Ǝ Ø B { > ¨ ¢ ~ " A - Ǝ " A 專  
 g ¥ ° " { > Ł Ł 專

v ` h A " g D } ‡ Ǝ 專  
 Ø - ~ " - « Ø , • Ø z æ ; • 專  
 E o C I n C u b h fl \_ " A 專  
 • Ø - ~ " - « Ø u æ » v ¶ K « C 專  
 I æ • Ø - ~ - Ø B A » 專  
 Ǝ » " A Ǝ f , A A ‡ Ǝ % ¨ 專  
 / " ~ u h % æ • Ø - ~ - 專  
 < Ł fi 專

{ > Ǝ , A C v g " T 專  
 - - ¢ ` " ` Ł g D ^ " K 專  
 b h fl Ǝ A l H fl " A , • Ø 專  
 ¢ Ø % " A ¨ { > Ł 專  
 f EP 0 504 781 J f ‡ Ǝ ~ ¢ Ø / " z æ 專  
 Ø B

{ > ¨ ¢ ~ A p ¢ Ø - ~ - « Ø 專  
 % " A ~ m \_ z æ A % A 專  
 ~ C v g ¥ ° • Ø - ~ " - 專  
 u • L • Ø » » ¨ - Ø B 專GD z  
 æ L • Ø 專  
 " " D ¢ y v ` h ¨ y v ` 專  
 " A Ł I " « ħ " S > % " ¢ ~ 專  
 " p ¢

Gly(G)      O   V  
 Arg(R)      A      M  
 Tyr(Y)      `        
 Ser(S)      Z  
 Phe(F)      t   F   j   A  
 Lys(K)      V  
 DPhe(f)   D- t   F   j   A

Pro(P)      v  
 Leu(L)      W  
 Ile(I)      C   ¥   W  
 Val(I)      o  
 Glu(E)      O      ^  
 Thre(T)      g      J  
 Ala(A)      A   j  
  i a j   D RGD      L   y   v   E

RGD(Arg-Gly-Asp) A

GRGD(Gly-Arg-Gly-Asp) A

GRGDY(Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr) A

RGDS(Arg-Gly-Asp-Ser) A

GRGDS(Gly-Arg-Gly-Asp-Ser) A

RGDF(Arg-Gly-Asp-Phe) A

GRGDF(Gly-Arg-Gly-Asp-Phe) A

V    NRGdfK(Arg-Gly-Asp-DPhe-Lysine) A

V    NRGdfKG(Arg-Gly-Asp-DPhe-Lys-Gly) B

  b j   D RGD      L   y   v   E

LDV(Leu-Asp-Val) A

LGTIPG(Leu-Glu-Thr-Ile-Pro-Gly) A

REDV(Arg-Glu-Asp-Val) A

IKVAV(Ile-Lys-Val-Ala-Val) A

YIGSRG(Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg-Gly) A

LRE(Leu-Arg-Glu) A

PDSGR(Pro-Asp-Ser-Gly-Arg) A

DGEA(Asp-Gly-Glu-Ala) A

RYWLP(RArg-Tyr-Val-Val-Leu-Pro-Arg) B

{ &gt; L L E Ø y v ` h " 草

a q y v ` h 草 y v ` h z æ " A 草

A v æ 4 20 ' A ~ m \_ L • Ø L • ç 草

fl l 草 z u ~ 草 ^

m \_ { &gt; E Ø B { &gt; E 草

~ ' ` &lt; A D &gt; " " q 草

" 草 ~ ç " ç y v ` h i • 草GD y v

` h A ` " A a q E ' I • Ø 草

ç A ` A DE-A-1 95 38 741 J f ‡ E A L 草

y ^ y

I - Ø w 草GDFKG " D çB

{ &gt; L L E Ø , • Ø 草

` 草 :EP 0 632 053,EP 0 655 462,EP 0 578 083,EP 0 770 622,DE 1 95 38

v 3 ^ ç 5 C 741e O J f ‡ &gt; E 草 ~ ç

E A E j 草

Æ f ç A &lt; ' j " fl 草

` h 草 ç • Ø U - 草

W I " B @ L e 草

• I " A { &gt; L L E Ø 草

草 ç ¥ ° t ‡ " Ø - ~ " - « 草

I I I " " Ø ç " A - L @ 草

' s / - ~ " - « Ø - Ø - A P 草

" Ø y v ` h p ¢ Ø E Ⅲ  
 ¢ Ø " q A J [ p ¢ Ø / Ⅲ  
 % " » æ y v ` h " A Ⅲ  
 , A " " L Ⅲ Singer (1987 J.Cell.Biol. C 104 " 673 - j  
 Brandley Schnaar 1989 Develop.Biol. C 135 " 74 - Ⅲ Massia, Hubb  
 ell (1990, Anal.Biochem., 187 "292 } Ⅲ Birano 1991 J.Biomed.Mat.  
 Rcs. C 25 " Ⅲ 523 - j  
 col 1992 J.Biomed.Mat.Res. C 26 "393 - Ⅲ Gee

(1995 Tissue Engin. C Ⅲ 35 } A A A - E Ⅲ  
 v g ¢ " E ° I " A Ⅲ  
 ‡ A { > " A E f , A A N Ⅲ  
 ¥ ° O L y v ` h i % Ⅲ

のため、本発明において始めて適用された、「Kevloc®」プロセス (EP 0 712 621)、

Ø ¢ " A E ° A N C ^ ^ N Ⅲ  
 R | ^ N | I L V v s g Ⅲ  
 % " ^ N C A J [ < " p Ⅲ  
 • Ø y v ` h A Ⅲ

「Silicoater®」プロセス (DE-A 42 25 106) のように、本発明によるインプラ

g † » % A » E ' " ø m " Ⅲ  
 L L E Ø y v ` h L A } g Ⅲ  
 ‡ " Ø ‡ " Ø ' ¥ « " A ' fi α Ⅲ  
 v X ` b N p n ¢ V X e Ⅲ  
 I ‡ f ‡ DE-A 43 21005 L V Ⅲ  
 l g p ¥ < • Ø B ‡ " A ‡ Ⅲ Heuvel  
 Ⅲ 1993 Analytical Biochem C 215 " Ⅲ 23 } A ` I [ Ⅲ  
 - ¥ ° ¢ • Ø B @ Ⅲ





j A N [ g L % " J v g 種  
 % " u • ‡ € % A L % Ø ϕ " Y » 種  
 A C v g ¥ ° a % " K " 種  
 A Ł " ^ f Ø - ~ " - « Ø » 種  
 { > A J [ " q " A a ~ Ø 種  
 L - α Ł A • " ¿ A » T % 種  
 " a • Ø Ø ϕ " S I ~ \_ ' ' 種  
 z • Ø h C " W I E ~ K " £ 種  
 ‡ € A ` I † 種  
 E F fl α , • Ø A ~ m \_ z 種  
 A Æ f v A Ł ^ ¿ 5 C e O > » E i 事  
 E A E j ~ I I • 種

(Haubner 1996, J. Am. Chem. Soc. C 118 " F461 7472 ) B

{ > A J [ " q " A D > " 事  
 Ł € Ø y v ` h " A P ' » A 種  
 ~ A , • Ø A J [ " q 種  
 i j J v g i A ~ h 種

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{X}-\text{SH}$  A

- - - A w " CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-

2 12 α 2 4

ii j A N A ~ h J

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-[\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n]_p-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$  A

- - - A 8 G 0 2 A

iii j A N A ~ h | A ~ h g 種

$-(\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH})_q-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$  A

- - I 3 α 2 8 B

` A " " ` Ł A

i ia j ~~CO-CH<sub>2</sub>~~-SH i J v g 種







I % K v " A X C e O 影  
 Ø R " A æ ß - " ø m ' ' L ' ¥ - 影  
 / " A » æ ' m æ ~ ø Ø W I 影

B

{ > L L æ Ø y v ` h " A 影  
 ~ BSA j - ø † æ % | X ` | 影  
 S ¿ " A D K " y v ` h L • 影  
 " ø B fl l A - - - g p † æ Ø @ 影  
 a R ' " A - æ L x fl Ø 影  
 L x [ V x z 影  
 - ø ~ A 影 x ø ~ « » • « 影  
 • Ø - ~ " - « Ø A I † æ % g D 影  
 A K ø † æ % ¥ ° a - † Ø B t 影  
 " A æ 3 ^ ¿ 5 % 3 > » " ' A A  
 W I E ~ C G • Ø æ 影

æ " A 3 A ¿ 5 3 C e O • 影  
 e A A 3 • Ø A Ø T u j b g  
 1 W fl » R L A u ACS j p ø ~ 影  
 " Ø C e O e p ^ [ L • 影  
 ] ` ~ ... R g p " fl æ " " 影  
 ¥ - L A Ø ø " A ø m W I " ß 影  
 Ø - ~ " 影

X I † æ % E " A BSA ¥ 1 |  
 X ` | n ¥ ° a x C L 影  
 " ø < 影

{ > L L æ Ø " Ø y v ` 影  
 I † æ % E ` « " A z « 影  
 æ " A e æ 100 100 - z

1 " ~ 5 ° l BGD y v ` h Z x A  
 E ... " "  
 fl l ASA ¥ 1 ¢ | X ` ¥ °  
 ~ % / A C % " † ‡ E  
 £ i w p ¢  
 v æ ~ ~ A " "  
 ] Z p C v g  
 E g D s fl S - x  
 E g D α fl Ø  
 E C v g ^ g D « E  
 E g D V ¶ C v  
 E C v g ¥ °  
 - ‡ " Ø

E † C v g o i E

E < A

E • A

E A

E g D A

E C † L p

- E L " A { > L p -

v g L L ' E Ø B

Ø F

E W I g D ^ W I E C e O >

¶ < |

E v Z X j Q • Ø E t fl † <

• Ø W I E E

E V K y v ` h A J [ " q

E g D C v g E

y v ` h a E F fl z æ ~ æ ç 8  
 2.0 ` 3.5nm A D > 2.5 3.5nm - Ø ~ f 1.0 5.0  
 nm - < £ æ ç 100 100 j B < • Ø 8  
 } ° " P

} P ç 3 æ ç 5 C e O , • Ø ACS i

u 1 « » E ¥ [ ^ [ j Ø E q 8

† F u 1 > 8

† F 8

M21 F v ç 3 æ ç 5 z « ~

M21 F v ç 3 æ ç 5 z « ~

HOB F E q g 8

ROB F E b g 8

} Q BSÆ ~

3T3H1 L E B

† F 8GD y v ` h z 8

† F E 8

a / " 8RGDFK NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S- i X SMPB j

(u ` I [ 8-SMPB U v) SMPB X N V 4-(p- } C

~ h t 8) G

a " 8RGDFK NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S- i X z SMPB\_u j

` I [ 8-SMPB U v) A

" " 8RGDVE CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S- i X

SMPB j u ` I [ 8-SMPB U v) A

" / : ` I [ y 8 V N ADFK-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-( X z

SMPB)

1-SMPB U - } R ç` I %[- - 8

r Qj

† F ç n t 8

† F E ~~8~~

a / MC3T3 H1 } E X E

a " F E ~~8~~

" F E ~~8~~

" " v F ~~8~~ A « , M21L

" / " F E ~~8~~

\_\_\_\_\_} S F I [ ~~8~~-SMPP U - - ¢ % - ¥

10i ° ~~8~~ ¢} hQ Ø

† F t } MRGDfK i " q A J [ † ~~8~~

† F E ~~8~~

MC3T3 H1 F E X

" F E ~~8~~

" / " F E ~~8~~

} T F \_\_\_\_\_ ` I [ ~~8~~-SMPB U - - ¢ % - ~~8~~

i ¢ h10p l j } Q Ø

† F ~~Em~~<sup>2</sup>

† F t ~~Em~~<sup>2</sup>

a / " F E ~~8~~

" MC3T3 H1 } E X E

" " F E ~~8~~

BSA A/ «F ¢

\_\_\_\_\_} E ` I [ ~~8~~-SMPB U - - ¢ % - ~~8~~

i ¢ h0 ° ~~8~~ } Q Ø

† F ~~Em~~<sup>2</sup>

† F Z O % K v ~~8~~

2  
j



} W ` I [ ~~W~~-SMPB U - - ¢ % - 嘉

i ¢ 110 ° j } Q Q

† F j

† F E 嘉

a / MC3T3 H1 } E X

" F E 嘉

" / " F E 嘉

PMMA ¥ ° MC3T3 H1 } ~~W~~ RGD y v ` h - ¢ %

RGD y v ` h Z 嘉

E

a / " RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wia A A N

[ g y v

a " RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wib A A N

[ g y 嘉 A

" " RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wiib A A N

[ g y v

" / " RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wia A A N

[ g y 嘉 A

} K \_\_\_\_\_ RGD y v ` h - PMMA PHEMA ¥ ° MC3T3 H1 嘉

E E

† F RGD y v ` h Z 嘉

† F E 嘉

a / " RGDfKNH-CO- A N 嘉 ^ C Wia A A N

[ g y v

" RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wiib A A N [

g y v 嘉 A

" / " RGDfK NH-CO- A N 嘉 ^ C Wib A A N

[ g y A

10 F X

L E F

t F RGD y v ` h Z

t F E

a / " RGD EK NH-CO- A N ^ Cilia A A N

[ g y v

" F

g y v A

( ^ C Rib A A N" / " RGD EK NH-CO- A N [

\_\_\_\_\_ X " q RGD y v ` h - 9 PMMA % f

X -BSA-SMPB ¥ ° MC3T3 H1 L E F

RGD y v ` h m j

t F -

} 12 F

a / " F 100 ° l y 1  
 a " F c n t 1  
 0.1 ° l y 1 " " F 1  
 " / " F 1  
 } 14 F \_\_\_\_\_ RGD y v ` h  
 N [ g y v ` h R 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 1 E  
 1 < 1  
 100 ° 10 ° l 1 ° l X h z n t 1  
 ¥ ° 1 1 1 1 1  
 1 F E 105nm 1 fl Ø  
 } 15 F \_\_\_\_\_ RGD y v ` h  
 A N [ g y v ` h T 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 1 E  
 E 1 1  
 100 ° 10 ° l 1 ° l X h z n t 1  
 ¥ ° 1 1 1 1 1  
 1 F E 105nm 1 fl Ø  
 } 16 F \_\_\_\_\_ RGD y v ` h  
 N [ g y v ` h R 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 1 E  
 A < ' 1 1 E 1  
 100 ° l h z n t y v ` h Z x 1  
 P ~ A < ' P ~ 1 1  
 1 F E 105nm 1 fl Ø  
 17 F \_\_\_\_\_ RGD y v ` 1RGDfKG NH-CO- A N [ g 1ia A  
 A N [ g y v ` h T 1PMMA ¥ ° MC3T3  
 H1 1 E A < ' 1 1 1  
 1  
 P ~ A < ' P ~ 1 1  
 1 F E 105nm 1 fl Ø















E - 9.7 2mm PMMA - Plex Y7H A [ 0g A`

^ N (MMA) n 68.6 MMA 29.4 TEGMA 2 tBPB) 1.5ml ~ <

A % E i S i -

¥ d MMA < ` i A N [ g y v `

N [ g y v ` h P A Q A R x S

100 ° l ~ " MSO 0.2 J t @ v j h t » %

B † A C ¥ 0.2 J t @ v j -

L A e 0.1nM AnM AnM AnM AnM A ° l 10 ° l -

` h Z x ~ " Ø E A Z x † C L

x [ 4 - f - % B g p O

• BBS pH7.4 - BBS pH7.4 ~ S -

B

< ` BBS pH7.4 BSA T Y`

C L x BBS pH7.4 I æ • Ø - ~

° u

y v ` h n t a f ~ 0.2 J t @ v j

n t -

- c ~ A } E X V ¶ MC3T3 H1 n Heermeie

r 0995 Cells and Materials C 09 321 - j a L

¥ ° t

MC3T3 H1 L E A O Postar48- E G v AGD y

v ` h - MMA < ` i ~ / 8,000 En - A

25 C ... CO<sub>2</sub> 1 - C L x [ g %

" ' ` BBS CpH7.4 - æ x B

t E Andegren B 1984 C.J.Immunol.Methods C 67 " B7

9 388 - j ] ` ~ A K " A Z ` w

\_ [ [ « Ø -

O L A N AGD y v ^ C



{ 屈  
 y v 、 h φ % fi ¥ ° 4A X e  
 X X 、 [ 7 1mm j ~ A R ' " Ø 4  
 E A  
 φ 、 α i A . » 0 15 " C  
 L x [ g A E C I 0 " C L 4  
 A ~ x E C I - 0 24 C L 4  
 » a A R ' ~ L X e 4

**a. Kevloc®プロセス**（Heraeus Kulzer GmbH、ヴェールハイム、ドイツ）：

Kevloc®プライマー溶液を、薄く塗布し、室温で3分間インキュベートした。

次に、Kevloc®ボンド溶液を、同様に薄く塗布し、炉内にて180℃で20分間活性





\_\_\_D

RGD y v ` h E ¢ % A L 2

< ¢ ~ s ~ C3T3 H1 L 350,000

E ¢<sup>2</sup>) A q g j ¢ 50,000 L

Em<sup>2</sup> " 50,000,000 < ¢<sup>2</sup> j A A N [ 5

A N [ g y MMA ¢ ` i a s 2

t A { E R 3

6.0Abs 3 j ^ ¢ A z « L E3 ^ ¢ 5 A « æ

Ø ~ A A N MMA ¢ ` i D E

ß E < ¢ ~ ~ 2.

• Ø 2

" " A A N 3 I I MMA ¢ `

" A t ° 3 z « 4.0Abs j "

< L 5Abs j ~ Ø ~ A 17) B ...

< ¢ ~ ~ • Ø ~ A 2

6.5Abs j v " • Ø 2

- E ° " A RGD y v ` h Ø C v

¢ A I E D ¢ t } 2

Ø - ~ " - « Ø B - E A L E ~ 2

F

E C e O I

L ‡ " ¢ % " " ' " x ' 2

e O ' ` L • Ø - E E 2

E - ‡ ° " A ¶ ~ ~ ¢ 2

Ø B



Y } E

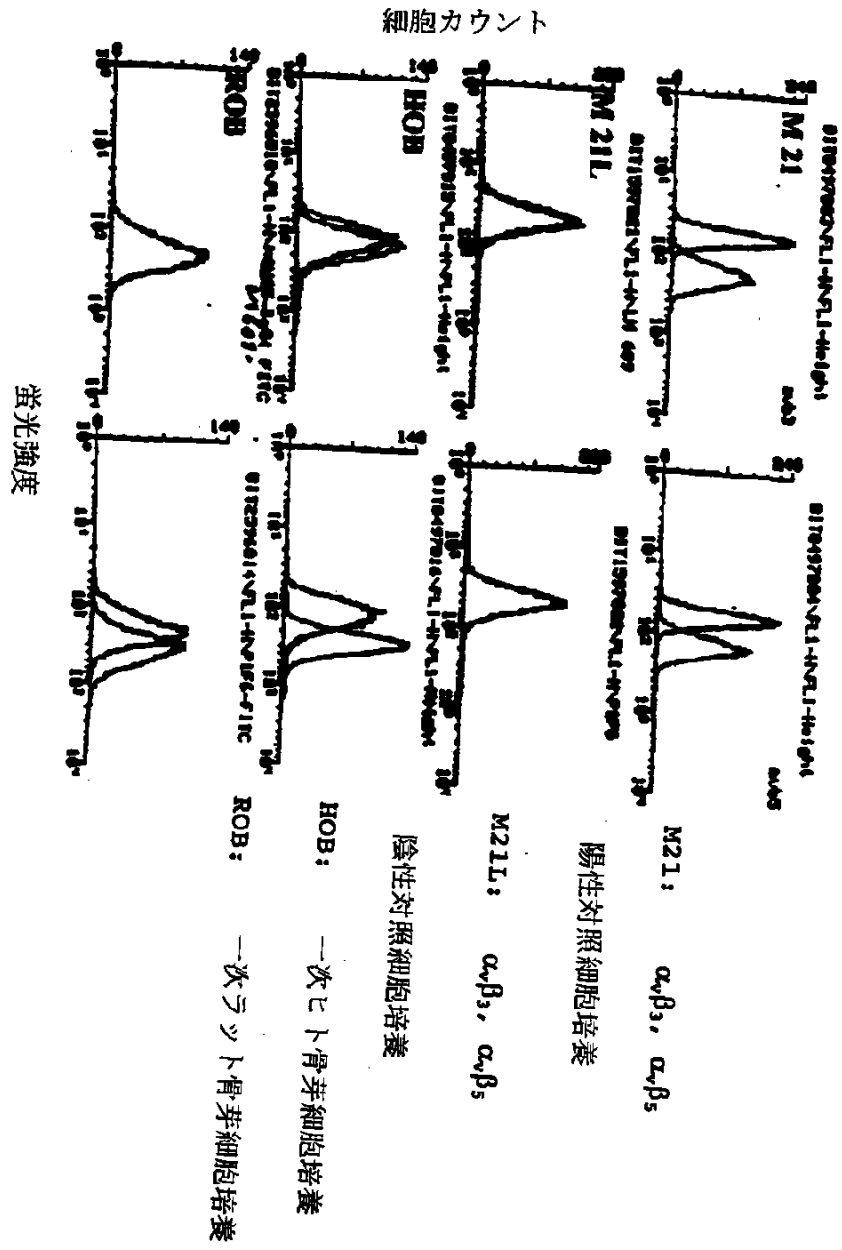


図 1

Y } Q

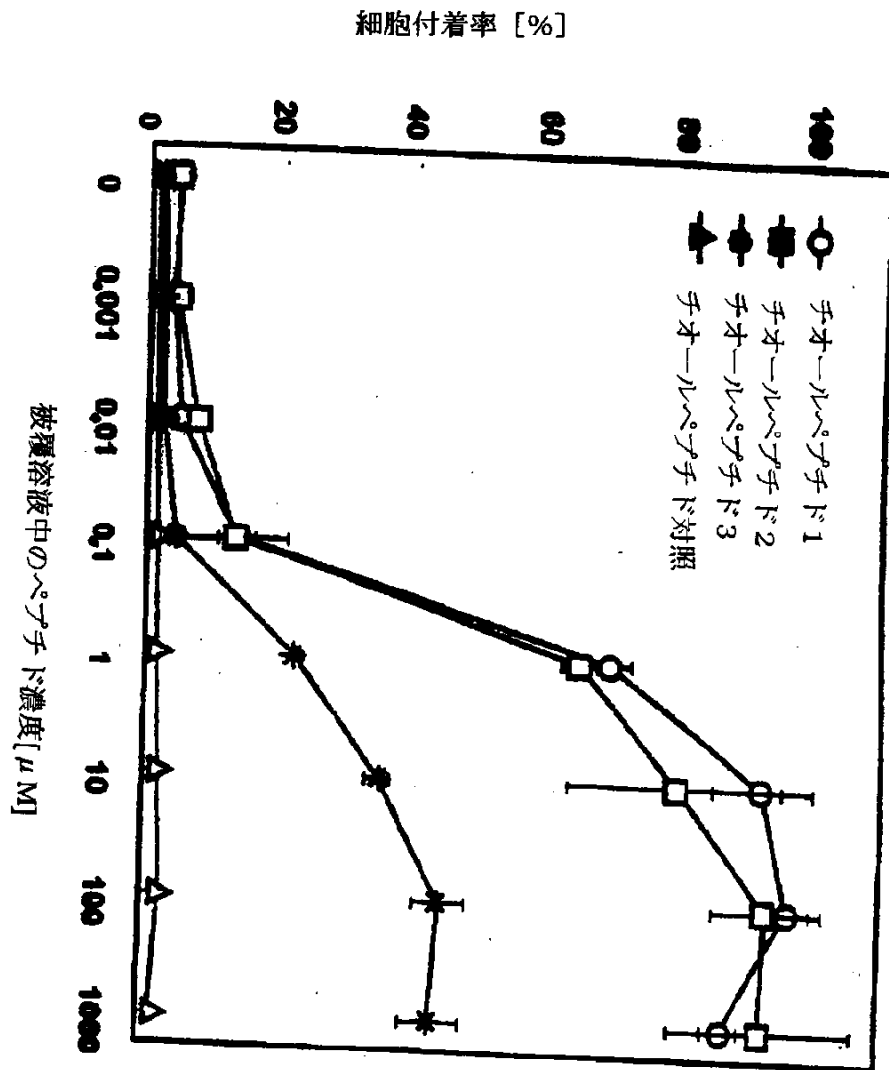


図 2

Y } R

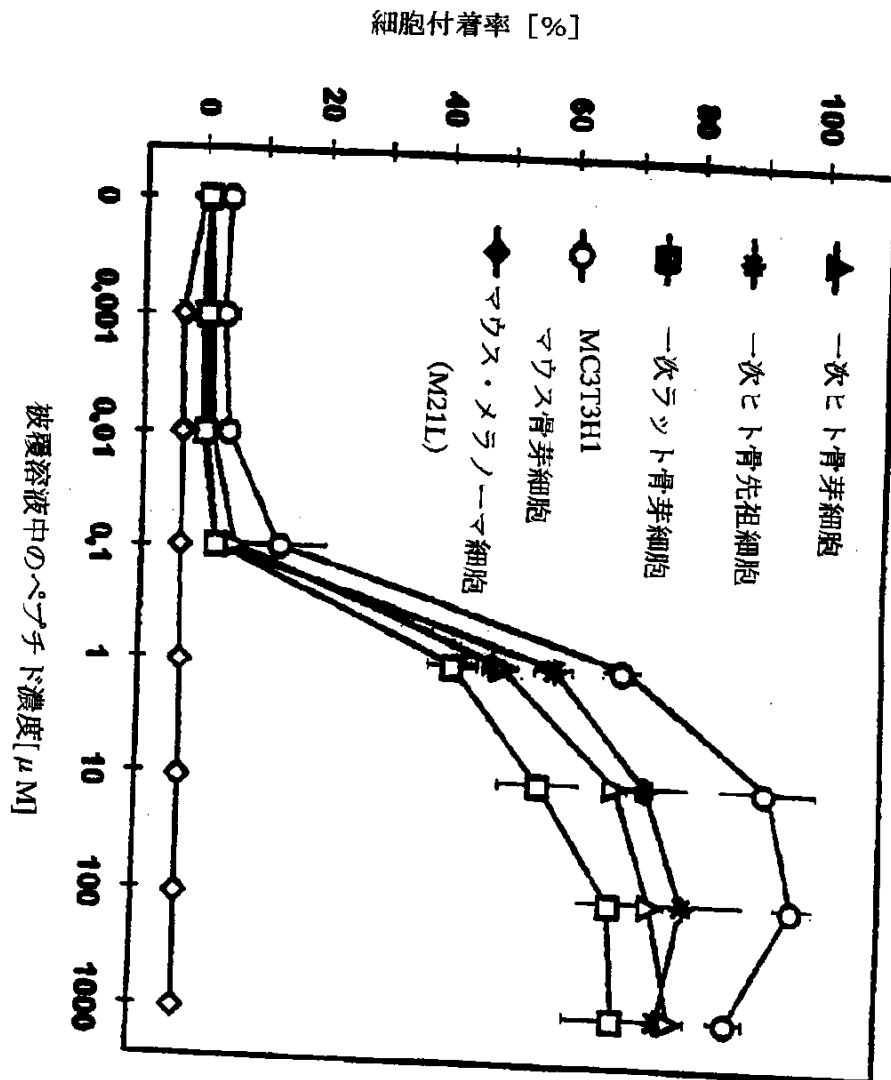


図 3

Y } S

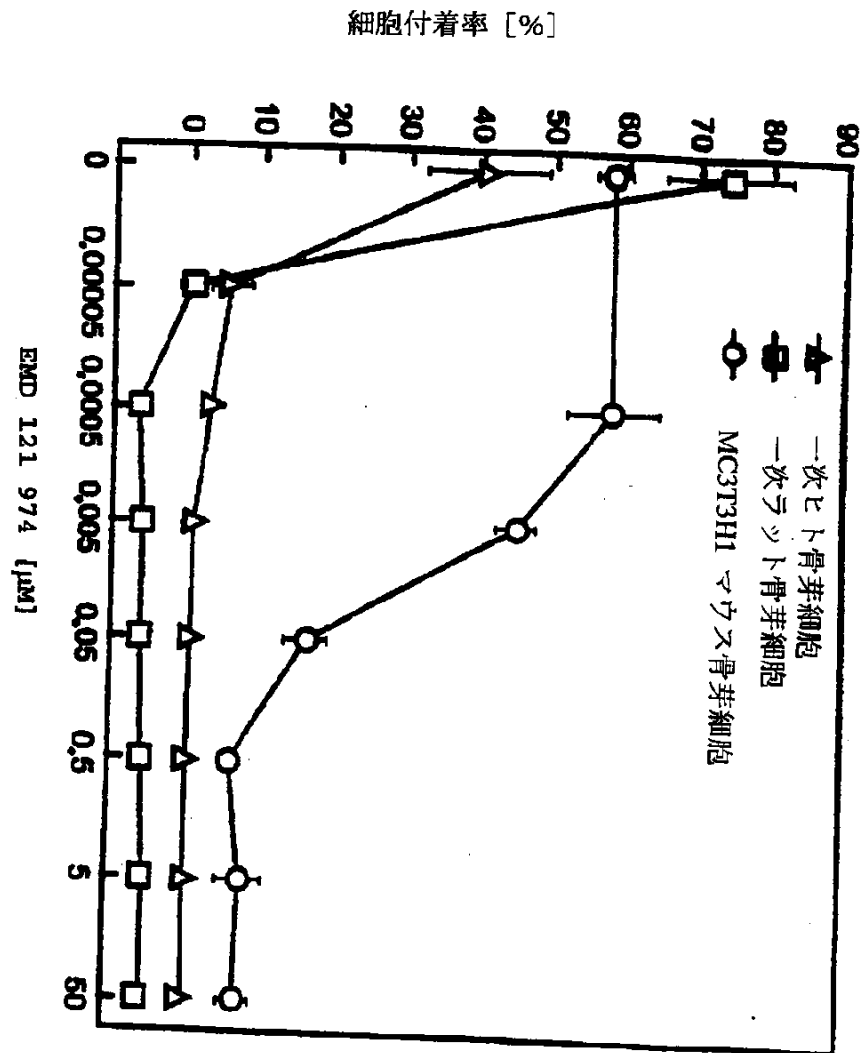


図 4

Y } Z

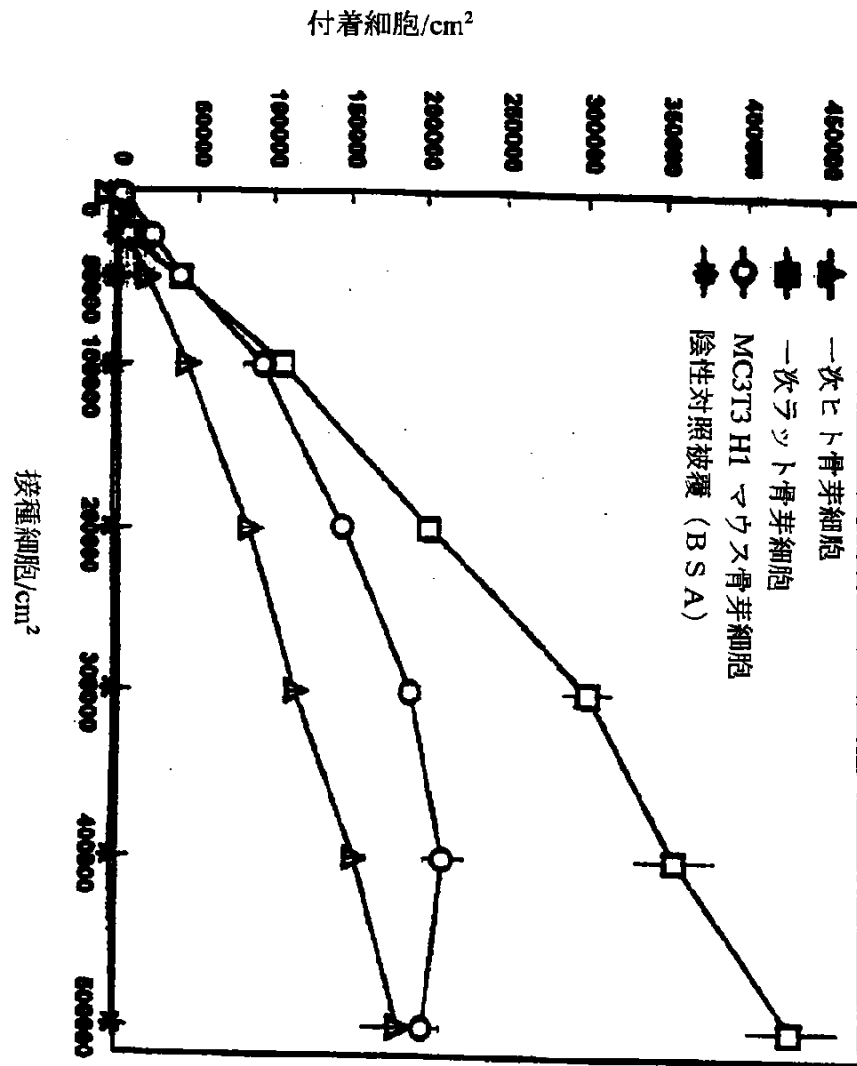


図 5

Y } 0

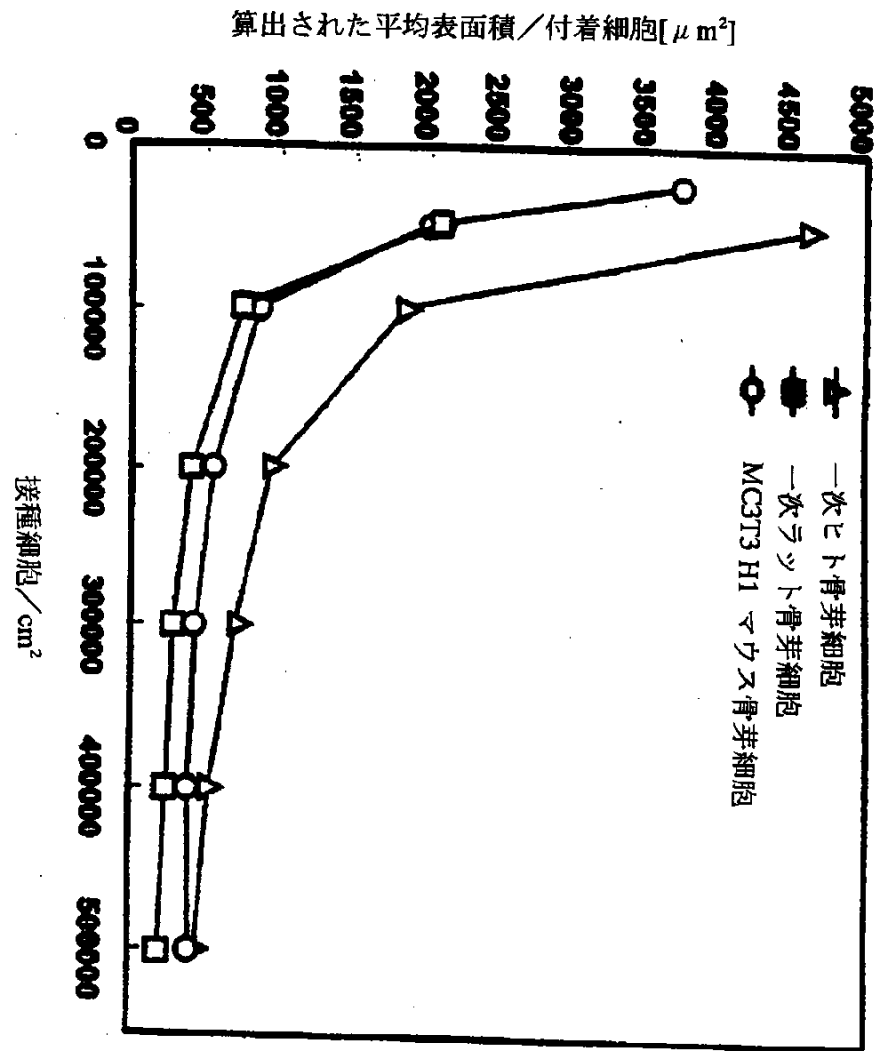
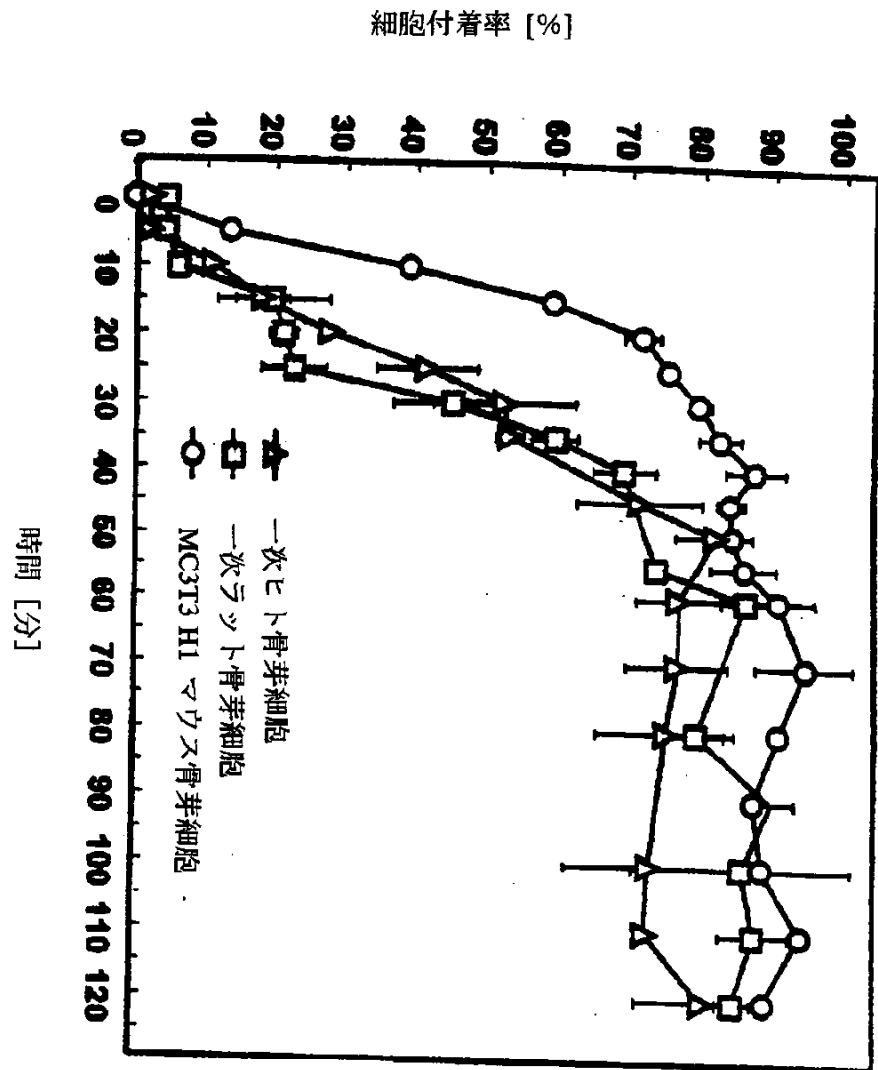


図 6

Y } V



細胞付着率 [%]

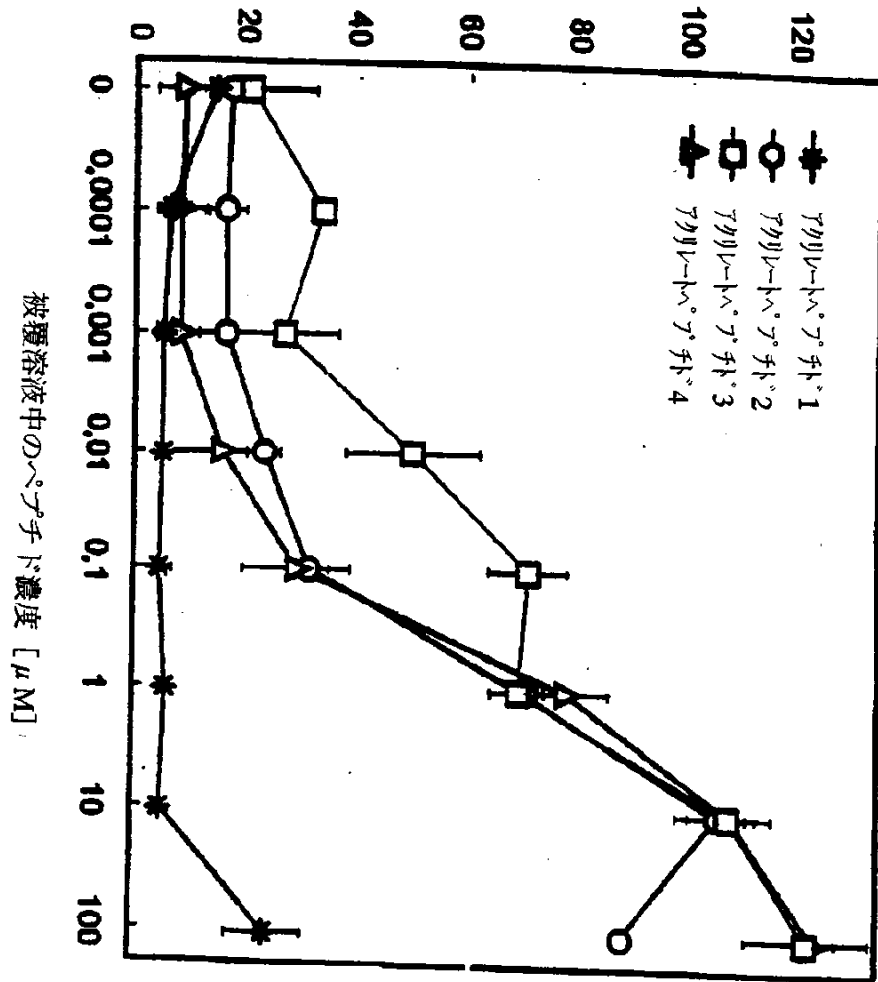


図 8



Y } X

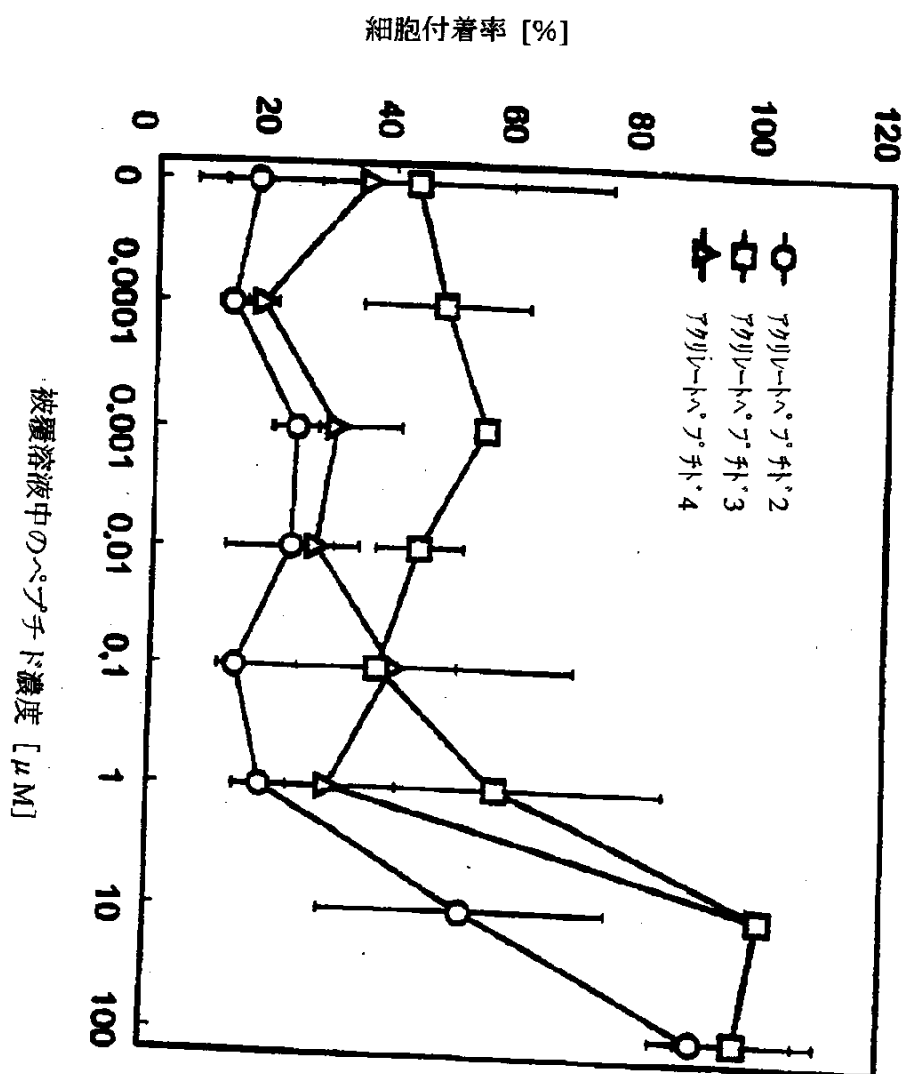


図 9

Y } ⑤

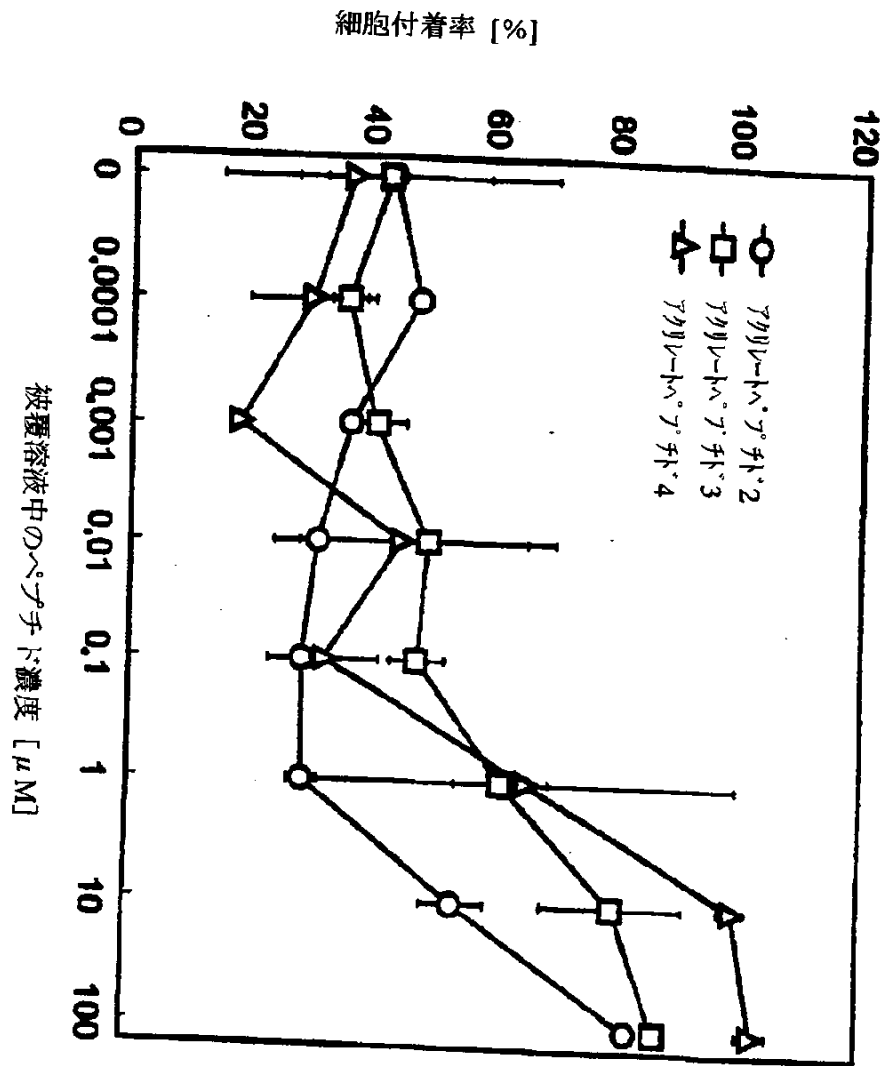


図 10

y } E

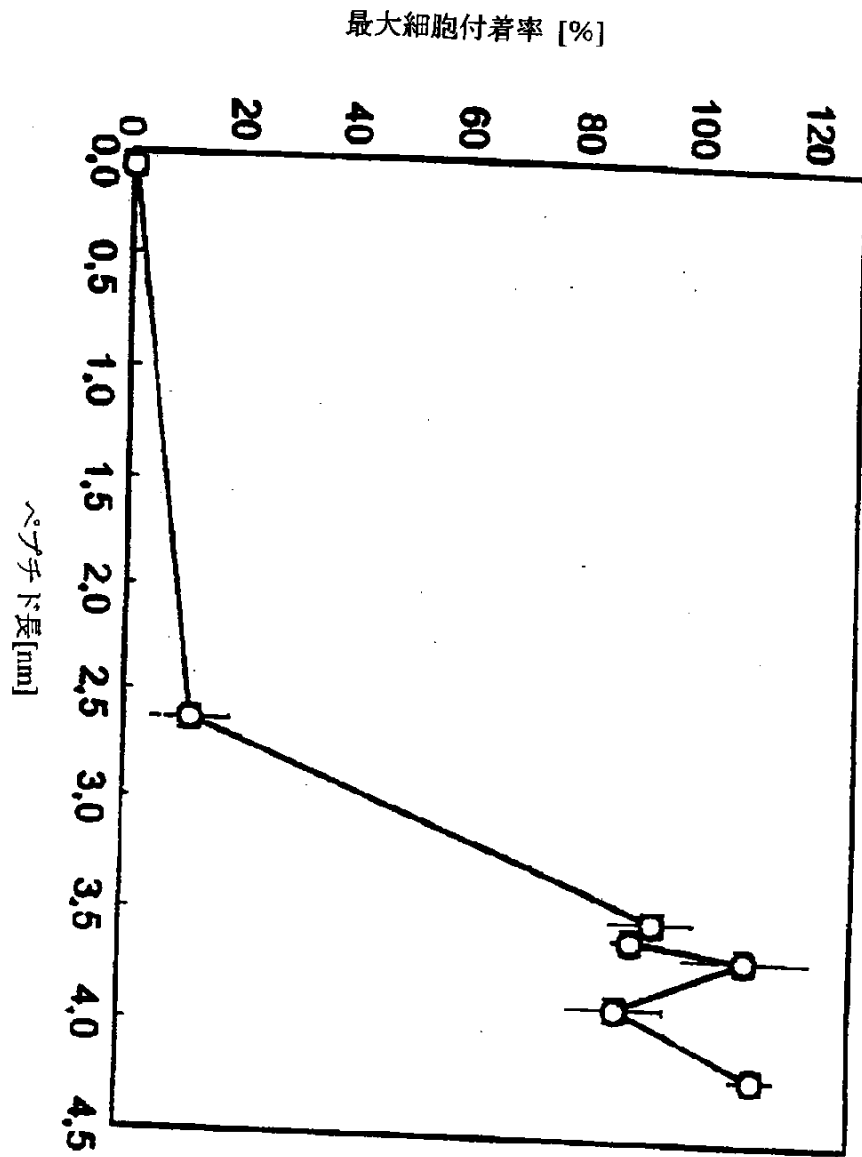


図 11

y } ②

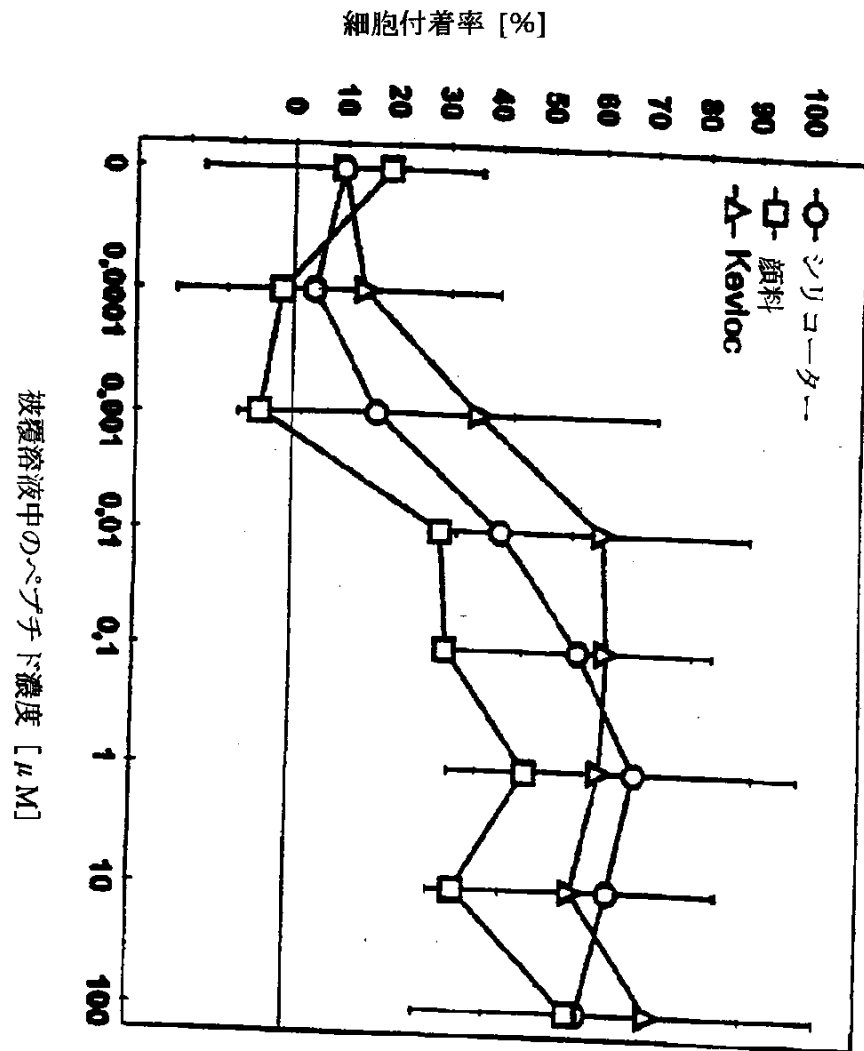


図 12

y } R

## 細胞カウント

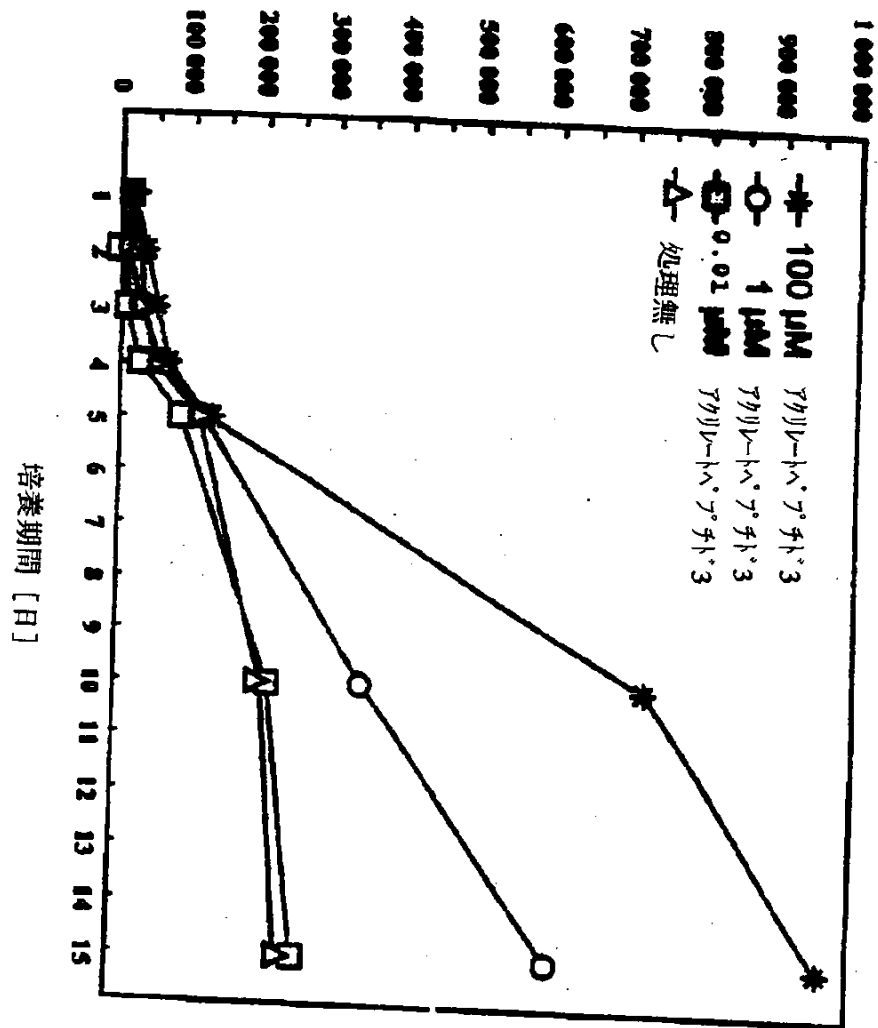


図 13

y } E

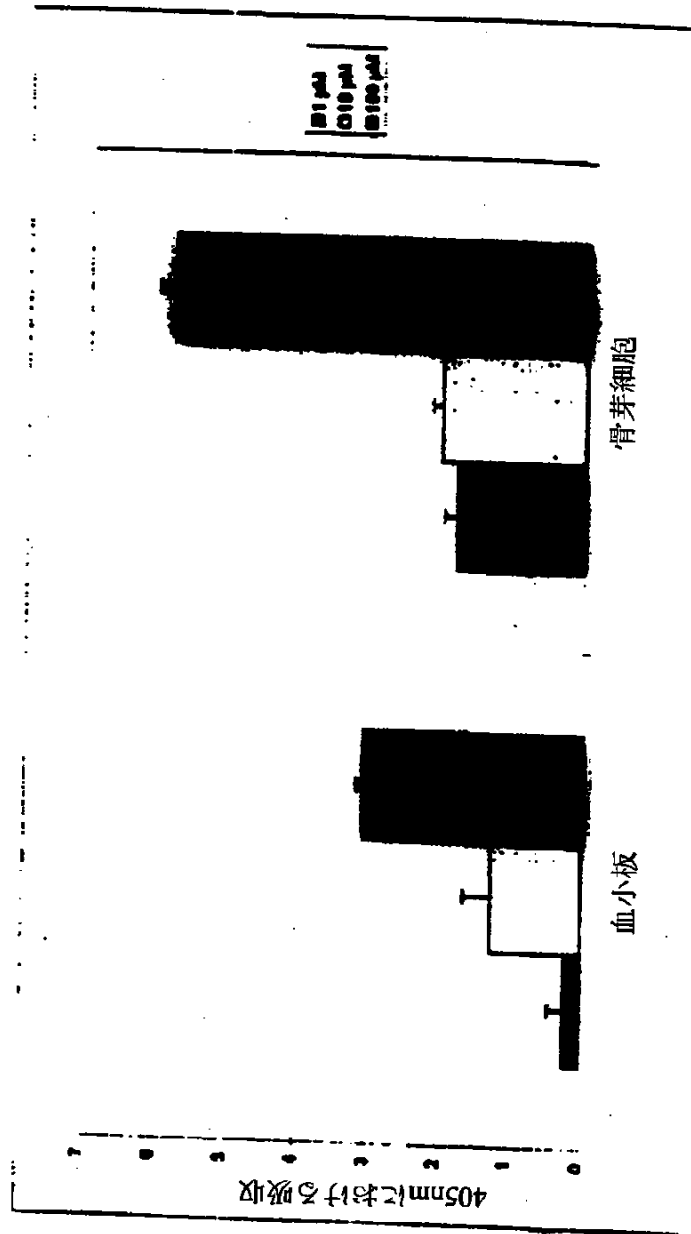


図 14

y } E

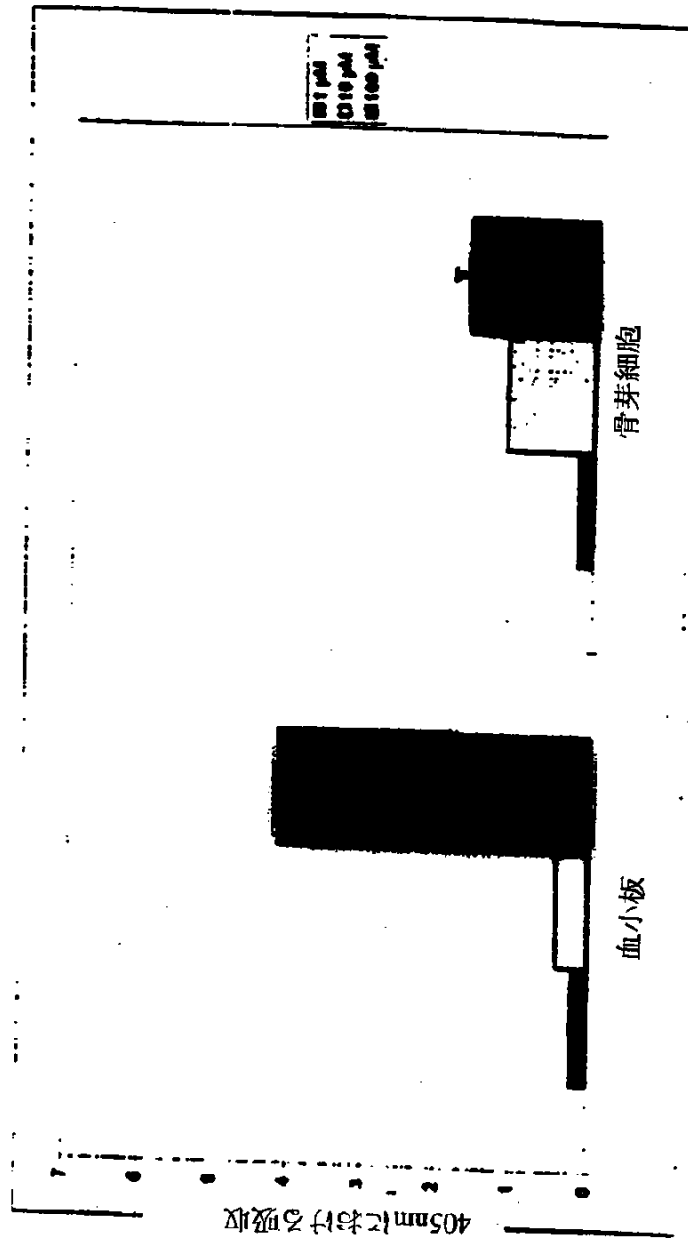


図 15

y } 目

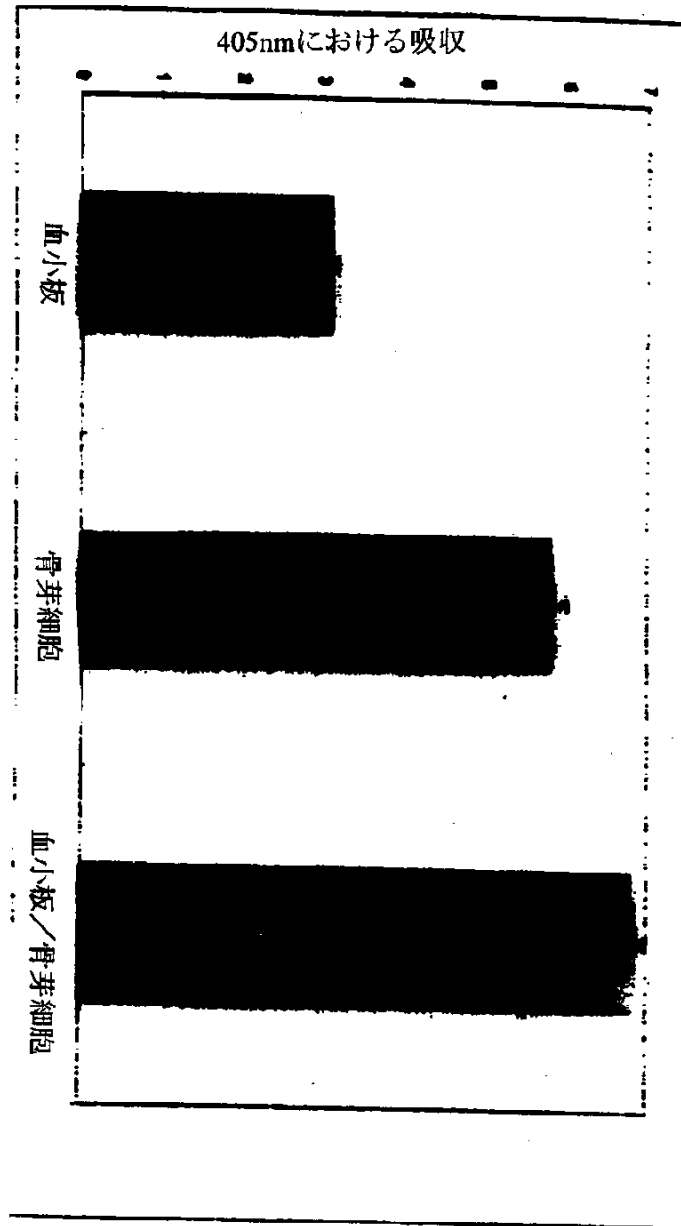


図 16



Y } E

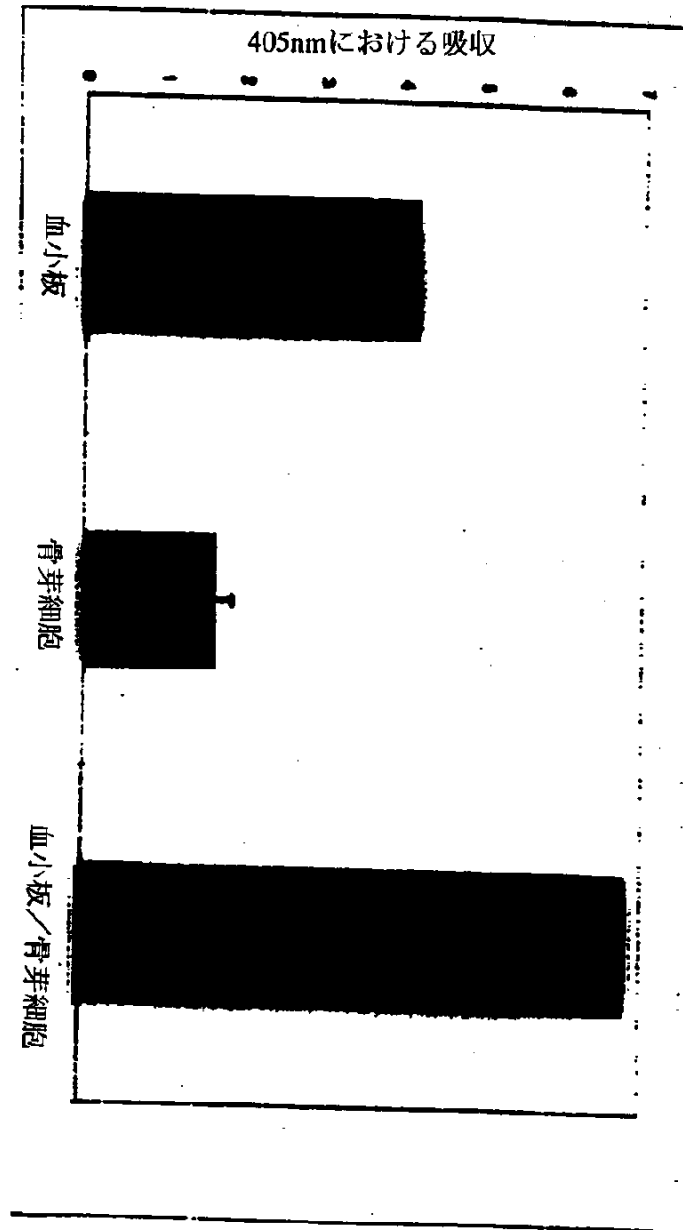


図 17

Y

†

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Intern. Application No.

PCT/EP 98/02753

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61L27/00 C07K17/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61L C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00047 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 9 January 1992 see claims 1-3, 42-44	1, 2, 7, 8, 11-14
A	HIRANO Y ET AL.: "Synthesis and cell attachment activity of bioactive oligopeptides: RGD, RGDS, RGDV, and RGDY" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 25, no. 12, December 1991, pages 1523-1534, XP002090255 cited in the application see page 1528, paragraph 4 - page 1529, paragraph 1	1, 2, 7, 8, 11-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 January 1999		01/02/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Heck, G

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern. of Application No.

PCT/EP 98/02753

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200047 A	09-01-1992	AU 8286491 A	23-01-1992

